

Identificação de anticorpos anti-eritrocitários de baixa frequência em paciente politransfundida com beta-talassemia: relato de caso

Identification of low frequency anti-erythrocyte antibodies in chronically transfused patient with beta-thalassemia: a case report

Ana Rúbia Magalhães Ferreira¹; Priscila Ruzzon Nomura²; Juliana Buck Dias³; Fernanda Dias Figueira⁴; Maria Emília Favero⁵; Danielle Venturini⁶

Resumo

A taxa de aloimunização eritrocitária em pacientes politransfundidos pode atingir 50%, entretanto a frequência de anticorpos clinicamente relevantes em pacientes transfundidos não é perfeitamente conhecida, estimando-se que cerca de 1% dos pacientes são sensibilizados a cada unidade de hemácias transfundidas. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente de 11 anos de idade, portadora de β -talassemia *major*, politransfundida, na qual foi detectada, em protocolo pré-transfusional, a presença de dois anticorpos anti-eritrocitários raros: anti-Colton b (anti-Co^b) e anti-Lutheran 14 (anti-Lu¹⁴). Para o levantamento do histórico clínico-laboratorial da paciente, foi realizada pesquisa de prontuário arquivado no sistema de arquivos de um hospital-escola no qual a paciente é acompanhada. A fenotipagem eritrocitária em pacientes politransfundidos é essencial para minimizar os riscos de complicações devido à aloimunização e estimar a disponibilidade de sangue compatível. Assim, o relato do presente caso poderá contribuir para ampliar os conhecimentos sobre a real taxa de frequência de anticorpos anti-eritrocitários raros em paciente talassêmico.

Palavras-chave: Beta-talassemia. Aloimunização. Anticorpos raros. Anti-Colton b. Anti-Lutheran 14.

Abstract

The rate of erythrocyte alloimmunization in transfusion-dependent patients can reach 50%, although the frequency of clinically relevant antibodies in transfused patients is not fully known, it is estimated that about 1% of patients are sensitized to each unit of transfused RBCs. The aim of this study is to report the case of an 11-year-old girl with β -thalassemia *major*, chronically transfused, which was detected in pre-transfusion protocol, the presence of two rare anti-erythrocyte antibodies: anti-Colton b (anti-Co^b) and anti-Lutheran 14 (anti-Lu¹⁴). To survey the clinical and laboratory patient history, research records filed in the archives of the university hospital in which the patient is monitored system was performed. The phenotyping erythrocyte in multitransfused patients is essential to decrease the risk of complications due to alloimmunization and estimate the availability of compatible blood. Thus, the report of this case may contribute to increase knowledge about of the real frequency of uncommon anti-erythrocyte antibodies in thalassemic patients.

Keywords: Beta-thalassemia. Alloimmunization. Uncommon antibodies. Anti-Colton b. Anti-Lutheran 14.

¹ Farmacêutica, Pós-graduanda: Residente em Análises Clínicas pelo Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas (PAC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

² Farmacêutica, Pós-graduanda: Residente em Análises Clínicas pelo PAC, UEL.

³ Farmacêutica, Pós-graduanda: Residente em Análises Clínicas pelo PAC, UEL.

⁴ Farmacêutica, Pós-graduanda: Residente em Análises Clínicas pelo PAC, UEL.

⁵ Farmacêutica, Doutoranda em Fisiopatologia Médica, Docente do PAC, UEL.

⁶ Farmacêutica, Doutora em Ciências da Saúde, Docente do PAC, UEL.

Introdução

As hemoglobinopatias são distúrbios hematológicos genéticos caracterizados por alterar a produção da porção globínica da hemoglobina. Podem ser divididas em dois grupos: as variantes estruturais, onde há alteração do polipeptídeo da globina, e as talassemias, nas quais ocorre síntese diminuída ou ausência de uma ou mais cadeias de globina, resultando no desequilíbrio das quantidades relativas das cadeias alfa ou beta (WATANABE, 2007).

Estima-se que, no mundo, 15 milhões de pessoas sejam afetadas pela talassemia, sendo as talassemias do tipo alfa e beta as mais relevantes e as mais comuns. A β -talassemia é a forma mais importante devido à elevada taxa de morbidade e mortalidade (LERMEN et al., 2007). No Brasil, estima-se que existam 302 pacientes com β -talassemia *major* em tratamento (ABRASTA, 2014).

Os pacientes com talassemia têm apresentações clínicas amplamente variáveis, que vão desde quase assintomático à anemia grave, necessitando de transfusões de sangue ao longo da vida, as quais podem levar a complicações em vários sistemas orgânicos. Ainda assim, a base da terapia para quadros graves de talassemia, como β -talassemia *major*, permanece sendo a transfusão de concentrado de hemácias associada à terapia quelante de ferro (GUPTA et al., 2011).

Sabe-se que toda transfusão de hemocomponente envolve complicações e efeitos adversos, algumas vezes previsíveis e evitáveis. A aloimunização eritrocitária é uma importante complicação em pacientes que necessitam de transfusões periódicas (HUSSEIN et al., 2014). Apesar de alguns aloanticorpos anti-eritrocitários serem clinicamente insignificantes, o desenvolvimento de aloanticorpos pode complicar a terapia transfusional, já que alguns podem levar a reações hemolíticas transfusionais, limitando a disponibilidade de unidades transfusionais compatíveis para as transfusões subsequentes (SINGER, 2000).

A incidência de aloimunização eritrocitária entre pacientes com talassemia que requerem transfusões crônicas está entre 5,2 a 23,5% (CHENG, et al., 2012). No entanto, anticorpos contra antígenos de muita alta frequência ou muita baixa frequência, como anti-Coltonb (anti-Cob) e anti-Lutheran14 (anti-Lu14) são raros. Além disso, não é de nosso conhecimento, até o momento, no Brasil, nenhum trabalho que tenha investigado o processo de aloimunização em pacientes talassêmicos politransfundidos e não há dados na literatura demonstrando a presença de anti-Lu14 e anti-Cob em soro de pacientes talassêmicos.

Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi relatar o caso de uma paciente jovem portadora de β -talassemia *major*, politransfundida, na qual foi detectada, em protocolo pré-transfusional, a presença de dois anticorpos anti-eritrocitários raros: anti-Coltonb e anti-Lutheran14.

Relato do Caso

Paciente do sexo feminino, 11 anos de idade, proveniente do município de Bela Vista do Paraíso, Paraná, portadora de β -talassemia *major*, condição esta diagnosticada no momento do nascimento através de teste do pezinho e confirmada posteriormente por análise molecular (*polimerase chain reaction- PCR* e sequenciamento) do gene β -globina humana. Na análise foi constatada mutação pontual (substituição de citosina por timina) em homozigose no códon 39 do éxon2 -EX-2 – 39. Concomitantemente, foi realizado estudo familiar com pai, mãe e irmão da paciente e concluiu-se que todos são portadores da mesma mutação em heterozigose.

Desde então, a paciente é acompanhada pelo ambulatório de hematologia pediátrica de um hospital universitário sul-brasileiro, no qual realiza transfusões periódicas de concentrado de hemácias desde que apresentou síndrome anêmica aos seis meses de vida, em janeiro de 2003. Na ocasião, o

hemograma da paciente mostrou uma grave anemia microcítica e hipocrômica, com hemoglobina de 6,8 g/dL. Também foram observadas as seguintes alterações morfológicas eritrocitárias: 3+ anisocitose, 2+ policromasia, 3+ poiquilocitose e

raras hemácias com pontilhados basófilos. Após o início das transfusões, a paciente obteve melhora de seu quadro anêmico, com normalização dos níveis de hemoglobina, condição que se mantém atualmente (Tabela 1).

Tabela 1 – Valores do eritrograma da paciente, antes da primeira transfusão e após o estabelecimento da terapia transfusional.

Índices	Antes da primeira transfusão		Após terapia transfusional			
	Dez/02	Jan/03	Fev/03	Mar/03	Set/10	Jul/14
Eritrócitos (x 10 ⁶ /μL)	3,32	3,01	3,53	3,41	4,12	3,68
Hemoglobina (g/dL)	8,1	6,8	9,1	9,1	11,1	10,1
Hematócrito (%)	26,1	22,5	27,9	27,7	32,6	30
VCM (fL)	78,6	74,8	79	81,2	79,1	81,5
HCM (pg)	24,4	22,6	25,8	26,7	26,9	27,4
CHCM (g/dL)	31	30,2	32,6	32,9	34	33,7
RDW	25,4	31	21,8	17,8	14,3	16,3

*Valores de Referência: Eritrócitos (3,9-5,0 milhões/μL); Hemoglobina: (10,0-14,0 g/dL); Hematócrito (35,0-45,0%); Volume Corpuscular Médio (VCM) (82-98 fL); Hemoglobina Corpuscular Média (HCM) (26-34 pg); Concentração de Hemoglobina Corpuscular (CHCM) 32-37%; RDW: Amplitude da Distribuição dos Eritrócitos (11,9-15,5)

Fonte: autores

A tabela 2 mostra o fracionamento eletroforético de hemoglobina da paciente realizado após o início do tratamento com

as transfusões. Antes desse período, não foram encontrados dados de eletroforese de hemoglobina.

Tabela 2 – Perfil eletroforético* de hemoglobina da paciente após transfusão de concentrado de hemácias

Hemoglobinas	Resultado da paciente	Valores de Referência
A1 (%)	92,8	≥ 96,8%
A2 (%)	4,5	2,2 - 3,2%
Fetal (%)	2,7	< 0,5%

* Método: HPLC

Fonte: autores

Com o regime transfusional constante, a paciente necessitou iniciar, em 2006, terapia de quelação, com uso oral de deferasirox

(1500mg/dia – 35mg/Kg/dia). Os níveis séricos de ferro e ferritina estão representados na tabela 3.

Tabela 3 – Níveis séricos de ferro e ferritina da paciente ao longo dos anos de terapia transfusional e quelação

Níveis	Anos		
	2003	2005	2014
Ferro sérico (μg/dL)*	153	168	325
Ferritina (ng/mL)**	550	3000	1977

*Valores de Referência (ferro sérico): 50 – 170 μg/dL

** Valores de Referência (ferritina): Homens: 22,0 – 275,0 ng/mL; Mulheres: 5,0 a 204,0 ng/mL

Fonte: autores

Mesmo com uso de quelantes de ferro, a paciente possui diagnóstico de hemossiderose em medula óssea e em junho de 2013, o exame de ferro tecidual por imagens, indicou que a concentração de ferro hepático estava aumentada em grau moderado e discreta hepatomegalia. Apesar disso, os exames laboratoriais de enzimas hepáticas encontraram-se dentro dos valores de normalidade (dados não mostrados).

Exame de imagem realizado para avaliação de comprometimento cardíaco indicou concentração de ferro miocárdico dentro dos limites de normalidade e ecocardiografia normal. A avaliação ecográfica do baço mostrou esplenomegalia moderada.

A cada vinte dias, em média, a paciente recebe cerca de 400 mL de unidade de concentrado de hemácias filtradas e lavadas. Em 2013, em exames pré-transfusionais, a paciente apresentou exame de pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positivo (técnica em gel, Bio-Rad®) e, posteriormente, foram identificados através de painel de anticorpos irregulares (técnica em gel, Bio-Rad®), além do anti-E, dois anticorpos anti-eritrocitários de baixa frequência: anti-Lutheran¹⁴ e anti-Colton^b, decorrentes de aloimunizações em transfusões anteriores. A paciente não apresenta auto-anticorpo até o momento.

Desde então, adotou-se como medida preventiva transfusão de concentrados de hemácias fenotipadas, negativas para os antígenos E, Lutheran¹⁴ e Colton^b.

Discussão

Pacientes portadores de β -talassemia *major* iniciam o regime transfusional ainda muito jovens, geralmente no primeiro ano de vida, uma vez que os níveis de hemoglobina total tendem a diminuir logo após os seis meses de idade, período no qual a taxa de hemoglobina fetal sofre queda, e a taxa de hemoglobina A1 (HbA1) não aumenta como

deveria. Por ausência ou diminuição de cadeias beta, a β -talassemia *major* se caracteriza por níveis significativamente diminuídos de HbA1, levando a quadro de anemia grave e necessidade de transfusões.

A paciente aqui reportada teve o diagnóstico precoce de β -talassemia *major* graças à realização do exame de triagem através de teste de pezinho, possibilitando a posterior confirmação molecular. Com isso, a paciente pôde ser monitorada quanto ao surgimento das primeiras manifestações clínicas talassêmicas e, assim, o início da terapia transfusional deu-se imediatamente após a instalação do primeiro quadro anêmico, ocorrido aos seis meses de idade.

Com o estabelecimento das transfusões de concentrado de hemácias, a paciente obteve melhora de seus índices hematológicos e controle da anemia, principal objetivo do tratamento. Diferentemente de crianças β -talassêmicas *major* que não recebem tratamento adequado, a paciente não apresentou retardo de crescimento, hepatoesplenomegalia significativa e, tampouco, hiperplasia de medula óssea. A transfusão regular de hemácias associada ao uso de quelantes de ferro conferem aos pacientes β -talassêmicos *major*, taxa de sobrevivência global de 95% aos 40 anos (GABUTTI; PIGA, 1996).

A terapia quelante foi iniciada quando a paciente apresentou níveis séricos de ferritina de 3000 ng/mL e, desde então, permanece em uso de deferasirox por via oral. Ainda assim, a paciente continua com níveis séricos de ferritina aumentados, porém, sob controle. Apesar de já possuir deposição de ferro em tecido hepático, a paciente ainda não apresenta comprometimento de função hepática e não há deposição de ferro em tecido cardíaco. Fabron Junior e Tricta (2003) relatam que, apesar da introdução da quelação de ferro ter sido estabelecida há mais de quarenta anos, 50% dos pacientes com talassemia *major* vão a óbito antes dos 35 anos de idade, predominantemente por complicações secundárias à sobrecarga de ferro. Por isso, a quelação é parte imprescindível do tratamento politransfusional.

Segundo estudo realizado por Vichinsky et al. (2014) em associação com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (2014), a hemossiderose, reações transfusionais (agudas e tardias) e infecções devido às politransfusões continuam a ser grandes problemas em pacientes talassêmicos sob tratamento transfusional. Entre as reações transfusionais tardias está a aloimunização eritrocitária (VICHINSKY et al., 2014).

A paciente foi aloimmunizada, após dez anos de sucessivas transfusões, vindo a apresentar os anticorpos anti-eritrocitários anti-E, anti-Lutheran 14 e anti-Coltonb, sendo esses dois últimos, anticorpos de baixa frequência.

Os antígenos eritrocitários são componentes extracelulares localizados na membrana dos eritrócitos e desempenham diversas funções biológicas, tais como estrutura, transporte, recepção, adesão e enzimática (BONIFÁCIO; NOVARETTI, 2009). Estima-se que a probabilidade de um indivíduo produzir um ou mais anticorpos contra antígenos eritrocitários é de aproximadamente 1% por unidade de sangue transfundida (GIBLETT, 1961). No Brasil, não há estudo que tenha investigado a ocorrência de aloimunização exclusivamente em paciente talassêmico, porém há diversos trabalhos que mostram a frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos (AGUIAR et al., 2013; MARTINS et al., 2008).

O sistema de grupo sanguíneo Rh é o segundo sistema eritrocitário em importância clínica e o primeiro em complexidade. Trata-se de uma proteína com função estrutural de grande importância para a integridade da célula eritrocitária. A proteína RhD expressa o antígeno D e a proteína RhCE expressa os antígenos C, c, E, e. O. Dentre os antígenos do sistema Rh, o E é o terceiro em imunogenicidade, sendo que o anticorpo anti-E é o segundo mais comum relacionado ao sistema Rh (VERRASTRO; LORENZI; NETO, 2006).

Chaudhari (2011) ao avaliar 32 pacientes talassêmicos politransfundidos quanto à ocorrência

de aloimunização, encontrou uma prevalência de aloanticorpos de 18,8%, sendo o anti-E o mais frequente (42,9%), concluindo que a aloimunização eritrocitária é um importante efeito adverso relacionado à transfusão em pacientes talassêmicos. Outros trabalhos realizados no Irã, Paquistão e Malásia mostram que a taxa de talassêmicos aloimmunizados está abaixo de 10% (BHATTI et al., 2004; BILWANI et al., 2005; KARIMI et al., 2007).

Vichinsky et al. (2014) mostraram que entre 2004 e 2012, de 407 pacientes talassêmicos que necessitavam de transfusão, 19% sofreram aloimunização. Os anticorpos mais comuns foram anti-E, anti-K e anti-C, sendo o maior preditor de aloimunização, os anos de transfusão (VICHINSKY et al., 2014).

Um recente estudo realizado no Egito avaliou a frequência de aloimunização em 272 pacientes talassêmicos, sendo que a frequência de aloimunização foi observada em 62 pacientes (22,8%). Vinte e nove dos 62 aloimmunizados tinham idade inferior a 12 anos e o anti-E foi o segundo anticorpo mais frequente (14,6%) (HUSSEIN et al., 2014).

Foi observado que a incidência de aloimunização não é influenciada pela idade com a qual os pacientes iniciam as transfusões e nem pela frequência com que as transfusões são realizadas (HUSSEIN et al., 2014; KARIMI et al., 2007).

Singer et al. (2000) encontraram que a taxa de aloimunização em pacientes talassêmicos asiáticos dependentes de transfusão foi de 44% e que, transfusões iniciadas em idades mais jovens que 1 a 3 anos podem oferecer alguma tolerância imunológica e proteção contra a aloimunização. Outro estudo relata que a produção de aloanticorpos ocorre geralmente após seis anos de múltiplas transfusões, provavelmente devido ao desenvolvimento de tolerância imunológica (BILWANI et al., 2005).

Os demais anticorpos anti-eritrocitários encontrados no soro da paciente – anti-Lu¹⁴ e anti-Co^b – são considerados raros já que a frequência

de seus antígenos em populações estudadas é de 1,5 a 1,8% para o antígeno Lutheran 14 e 8,6% para Colton b (HALVERSON; PEYRARD, 2010; ZENG et al., 2009).

Lutheran 14 faz parte dos antígenos protéicos do sistema de grupo sanguíneo Lutheran, o qual é composto por 19 antígenos sorologicamente documentados: LU1 a LU20. Quatro pares de antígenos LU1/LU2 (Lu^a/Lub), LU6/LU19, LU8/LU14 e LU18/LU19 (Au^a/Aub) são alelos e polimórficos e os demais são antígenos de altíssima frequência. As duas proteínas que compõe esse sistema (Lu e B-CAM) diferem entre si somente no tamanho do domínio citoplasmático. O domínio N-terminal extracelular destas proteínas contém cinco domínios da superfamília das imunoglobulinas ligadas por pontes dissulfeto e apresentam a função de receptores de moléculas de adesão endotelial (CREW; GREEN; DANIELS, 2003).

Judd et al. (1977) descreveram a descoberta do anti-Lu¹⁴ e observaram que este reagia com aproximadamente 2,4% de amostras de sangue testadas aleatoriamente. Anti-Lu¹⁴ foi encontrado no soro de uma gestante múltipara em segunda gestação que não havia recebido qualquer transfusão de sangue. Seu marido possuía o antígeno Lu¹⁴, indicando que a aloimunização materna provavelmente ocorreu durante a primeira gestação (MARSH et al., 1976).

O sistema de grupo sanguíneo Colton está relacionado aos canais de transporte na membrana dos eritrócitos - os canais de aquaporinas (AQP-1), os quais têm por função facilitar a reidratação dos eritrócitos. Existem três antígenos Colton relatados atualmente: Colton^a, Colton^b e Colton 3. A prevalência populacional é de 99,8%, 8,5% e maior que 99,9% para Co^a, Co^b e Co³, respectivamente (HALVERSON; PEYRARD, 2010). O anti-Cob é relativamente raro, porém em pacientes que apresentam outros aloanticorpos, sua frequência torna-se comum (DANIELS, 2013).

Conclusão

O presente trabalho relatou o caso de uma paciente de 11 anos de idade, portadora de β -talassemia major, politransfundida, na qual foi detectada, em protocolo pré-transfusional, a presença de dois anticorpos anti-eritrocitários raros: anti-Colton b (anti-Cob) e anti-Lutheran 14 (anti-Lu¹⁴). As taxas de aloimunização a antígenos eritrocitários são geralmente baixas, em torno de 0,5% em receptores de transfusão, no entanto, são maiores em pacientes cronicamente transfundidos como os hemoglobinopatas. As complicações na terapia transfusional devido às aloimunizações eritrocitárias incluem atraso na obtenção de sangue compatível, reações transfusionais hemolíticas tardias e autoimunização. Assim, procedimentos pré-transfusionais adequados, dentre eles a fenotipagem eritrocitária, tornaram-se indispensáveis à medida que diminuem a aloimunização dos pacientes e auxilia na identificação de anticorpos de baixa frequência, principalmente em indivíduos que são submetidos periodicamente a transfusões de concentrado de hemácias.

Referências

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA - ABRASTA. Estatísticas. *Números da Talassemia no Brasil*. Disponível em: <http://www.abrasta.org.br/estatisticas-talassemia>> Acesso em: 20 jul. 2014.
- AGUIAR, K. M.; MAIA, C. N.; TELES, L. F.; OLIVEIRA, T. R. G. M.; RUAS, M. O. Identificação de anticorpos irregulares no Hemocentro Regional de Montes Claros, MG. *Revista Digital, Buenos Aires*, v. 17, n. 176, 2013.
- BHATTI, F. A.; SALAMAT, N.; NADEEM, A.; SHABBIR, N. Red cell immunization in beta thalassaemia major. *Journal of the College of Physicians and Surgeons, Rawalpindi*, v. 14, n. 11, p. 657-660, 2004.

- BILWANI, F.; KALEPOTO, G. N.; ADIL, S. N.; USMAN, M.; HASSAN, F.; KHURSHID, M. Frequency of irregular red cell alloantibodies in patients with thalassemia *major*: a bicenter study. *Journal of Pakistan Medical Association*, Karachi, v. 55, n. 12, p. 563-565, 2005.
- BONIFACIO, S. L.; NOVARETTI, M. C. Z. Funções biológicas dos antígenos eritrocitários. *Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia*, São Paulo, v. 31, n. 2, p. 104-111, 2009.
- CHAUDHARI, S. C. C. N. Red cell alloantibodies in multiple transfused thalassaemia patients. *Medical Journal Armed Forces India*, Maharashtra, v. 67, n. 1, p. 34-37, 2011.
- CHENG, C. K.; LEE, C. K.; LIN, C. K. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: a survey of Chinese thalassemia *major* patients and literature review. *Transfusion*, United States, v. 52, n. 10, p. 2220-2224, 2012.
- CREW, V. K.; GREEN, C.; DANIELS, G. Molecular bases of the antigens of the Lutheran blood group system. *Transfusion*, United States, v. 43, n. 12, p. 1729-1737, 2003.
- DANIELS, G. *Human blood groups*. 3. ed. Malden: Wiley-Blackwell, 2013.
- FABRON JUNIOR, A.; TRICTA, F. Terapia quelante oral com deferiprona em pacientes com sobrecarga de ferro. *Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia*, São Paulo, v. 25, n. 3, p. 177-188, 2003.
- GABUTTI, V.; PIGA, A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematologica*, Switzerland, v. 95, n. 1, p. 26-36, 1996.
- GIBLETT, E. R. A critique of theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion*, United States, v. 1, n. 4, p. 233-238, 1961.
- GUPTA, R.; SINGH, D. K.; SINGH, B.; RUSIA, U. Alloimmunization to red cells in thalassemics: emerging problem and future strategies. *Transfusion and Apheresis Science*, England, v. 45, n. 2, p. 167-170, 2011.
- HALVERSON, G. R.; PEYRARD, T. A review of the Colton blood group system. *Immunohematology*, United States, v. 25, n. 1, p. 22-26, 2010.
- HUSSEIN, E.; DESOOKY, N.; RIHAN, A.; KAMAL, A. Predictors of red cell alloimmunization in multitransfused egyptian patients with β -thalassemia. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Cairo, v. 138, n. 5, p. 684-688, 2014.
- JUDD, W. J.; MARSH, W. L.; OYEN, R.; NICHOLS, M. E.; ALLEN F. JR. F. H.; CONTERAS, M.; STROUP, M. Anti-Lu14: A Lutheran antibody defining the product of an allele at the Lu8 blood group locus. *Vox Sanguinis*, England, v. 32, n. 4, p. 214-219, 1977.
- KARIMI, M.; NIKROOZ, P.; KASHEF, S.; JAMALIAN, N.; DAVATOLHAGH, Z. RBC alloimmunization in blood transfusion dependent β -thalassemia patients in southern Iran. *International Journal of Laboratory Hematology*, England, v. 29, n. 5, p. 321-626, 2007.
- LERMEN, L.; OSTERNACK, B. R.; GONÇALVES, S.; SILVA, P. H.; HASS, P. Talassemia beta minor: estudo de caso e revisão da literatura. *Estudos de Biologia*, Curitiba, v. 29, n. 68/69, p.329-334, 2007.
- MARSH, W. L.; OYEN, R.; ROSSO, M.; GRUBER, D.; COOPER, J. A second example of anti-Lu¹⁴. *Transfusion*, United States, v.16, n. 6, p. 633-635, 1976.
- MARTINS, P. R. J.; ALVES, V. M.; PERERIRA, G. A.; MORAES-SOUZA, H. Frequência de anticorpos irregulares em politransfundidos no Hemocentro Regional de Uberaba-MG, de 1997 a 2005. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, São José do Rio Preto, v. 30, n. 4, p. 272-276, 2008.
- SINGER, S. T.; WU, V.; MIGNACCA, R.; KUYPERS, F. A.; MOREL, P.; VICHINSKY, E. P. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood*, Washington, v. 96, n. 10, p. 3369-3373, 2000.

VERRASTRO, T.; LORENZI, T. F.; WENDEL NETO, S. *Hematologia e hemoterapia – Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica*. São Paulo: Atheneu, 2006.

VICHINSKY, E.; NEUMAYR, L.; TRIMBLE, S.; GIARDINA, P. J.; COHEN, A. R.; COATES, T.; BOUDREAUX, J.; NEUFELD, J.; KENNEY, K.; GRANT, A.; THOMPSON, A. A. *Transfusion complications in thalassemia patients: a report from the Centers for Disease Control and Prevention (CME)*. *Transfusion, United States*, v. 54, n. 4, p-972-981, 2014.

WATANABE, A. M. *Prevalência da anemia falciforme no estado do Paraná*. 2006. 122 fls. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Universidade de Federal do Paraná, Curitiba. 2006.

ZENG, J. Q.; DENG, Z. H.; YANG, B. C.; LIANG, Y. L.; SU, Y. Q.; LI, C.; YU, Q. Polymorphic analysis of the Lutheran blood group system in chinese. *Annals of Clinical and Laboratory Science, United States*, v. 39, n. 1, p. 38-42, 2009.

Recebido em: 25 jul. 2014.
Aceito em: 28 nov. 2014.